FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 276

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre VIALLANEIX

Né le 17 mai 1938, à Sainte-Geneviève-en-Bray (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 196[illegible]

Tendances thérapeutiques actuelles dans la maladie de Hodgkin

*

A PROPOS DE 60 CAS

Président : M. DESGREZ, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre VIALLANEIX

Né le 17 mai 1938, à Sainte-Geneviève-en-Bray (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Tendances thérapeutiques actuelles dans la maladie de Hodgkin

*

A PROPOS DE 60 CAS

Président : M. DESGREZ, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.); - *Cochin :* Leger (L.); - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.); - *Pitié :* Cordier (G.); - *Saint-Antoine :* Gosset (J.); - *Salpêtrière :* Sicard (A.); - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)

Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.) ; - *Cochin :* Brouet (G.) ; - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) ; - *Lariboisière :* Sèze (S. de) ; - *Pitié :* Dreyfus (G.) ; - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.) ; - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . .	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Lambling (A.) ; Lhermitte (F.) ; Pequignot (H.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Rhumatologie . . . . . Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.) ; Couinaud (C.) ; Gillot (C.) ; Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.) ; Chomette (G.) ; Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.) ; Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.) ; *pr. s. ch.* ; Christol (D.) ; Daguet (G.) ; Le Minor (L.) ; Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.) ; Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.) ; Dreyfus (J.-Cl.) ; Gonnard (P.) ; Jérome (H.) ; Kruh (J.) ; Legrand (J.-Cl.) ; Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.) ; Boivin (P.) ; Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.) ; Denoix (P.) ; Mathé (G.) ; Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.) ; Duperrat (B.) ; Hewitt (J.) ; Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.) ; Bilski-Pasquier (G.) ; Dausset (J.) ; Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.* ; Da Lage ; Marois (M.) ; Racadot (J.) ; Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.) ; Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.) ; Corre-Hurst (Mme L.) ; Roussel (A.) ; Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.) ; Lissac (J.) ; Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.) ; Crosnier (J.) ; Richet (G.) ; Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.) ; Fournier (E.) ; Gueniot (M.) ; Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.) ; Cathala (H.) ; Escourolle (R.) ; Gautier (J.-Cl.) ; Lapresle (J.) ; Lereboullet (J.) ; Pichot (P.) ; Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.) ; Hervet (E.) ; Le Lorier (G.) ; Lévy (J.) ; Lewin (D.) ; Musset (R.) ; Robey (M.) ; Seneze (J.) ; Sureau (C.) ; Tchobroutsky (Mme C.) ; Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.) ; Fontaine (M.) ; MM. Brégeat (P.) ; Dubois (A.) ; Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.) ; Maurer (P.) ; Meary (R.) ; Postel (M.) ; Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) ; Pialoux (P.) ; Sergent (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B.);

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Henri DESGREZ

Professeur de la Chaire de Radiologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur TUBIANA

Chef du Département des Radiations à l'Institut Gustave Roussy

Grâce à qui le traitement de la Maladie de Hodgkin a subi une impulsion nouvelle que nous avons essayé modestement de refléter dans ce travail.

Nous le remercions de la grande bienveillance qu'il a bien voulu nous témoigner.

A Monsieur le Docteur JACOB

Directeur du Centre Anticancéreux de Caen

Qui a bien voulu nous admettre dans l'équipe dynamique qu'il dirige.

Qu'il veuille bien accepter ce travail en témoignage de notre gratitude.

A TOUS MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE CAEN

A MES MAITRES DE L'EXTERNAT
A L'HOPITAL DE CAEN

A Monsieur le Docteur ABBATUCCI

Chef de Service de Télécobalt et de Rœntgenthérapie
au Centre Anti-Cancéreux de Caen

Qui nous a fait profiter de sa riche expérience dans le domaine de la cancérologie et de la radiologie.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueux attachement.

A MES MAITRES
DU CERTIFICAT D'ETUDES SPECIALES
D'ELECTRO-RADIOLOGIE

Individualisée il y a cent cinquante ans par Hodgkin, la lymphogranulomatose maligne par sa relative fréquence, son polymorphisme et ses résultats thérapeutiques, a toujours suscité beaucoup d'intérêt.

Cependant, l'évolution de la conception de la maladie, liée au progrès des appareillages, à la mise au point des techniques d'irradiation et au développement de certains examens para-cliniques, en particulier la lymphographie, ont permis à certains auteurs d'évoquer de plus en plus souvent la possibilité de survie à long terme dans la maladie de Hodgkin, dans les formes localisées, pouvant être assimilée à des guérisons. En effet, dans l'optique traditionnelle, le traitement de la maladie de Hodgkin consistait à maîtriser la première poussée en utilisant un minimum thérapeutique, de façon à ménager les possibilités ultérieures, en vue d'une rechute jugée inéluctable. Certaines statistiques récentes paraissent encourager un abord plus radical en mettant en œuvre, lors de la première poussée, le maximum de moyens thérapeutiques, dans l'espoir d'obtenir une guérison.

Nous avons étudié 60 cas de maladie de Hodgkin pris en charge depuis dix ans au C.A.C. de Caen, sous la direction du Docteur Jacob, dans le service du Docteur Abbatucci.

Dans une première partie, nous avons présenté les différents aspects du recrutement de nos malades, nous avons ensuite étudié les différentes méthodes thérapeutiques mises en œuvre et, dans une troisième partie, nous avons recherché l'influence des différents facteurs et en particulier du traitement sur le pronostic. Nous avons enfin tenu à souligner le rôle majeur de la radiothérapie qui est actuellement considérée par la plupart des auteurs comme le seul traitement indiqué dans les formes localisées de la lymphogranulomatose maligne.

DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Nous possédons dans nos dossiers le compte rendu histologique de 54 malades.

Pour les 6 autres cas, une biopsie avait été le plus souvent pratiquée et le résultat communiqué par le médecin traitant avait permis d'affirmer la maladie de Hodgkin, mais nous n'avons pu en obtenir ni la coupe histologique, ni un compte rendu plus précis. Ces 6 cas se répartissaient sur les trois stades (1 : stade 1 ; 2 : stades 2 ; 3 : stades 3).

Les trois stades 3 sont décédés très rapidement et leur évolution clinique à elle seule confirme le diagnostic.

Parmi les deux stades 2, l'un a été perdu de vue en rémission complète trois mois après et n'entre pas dans notre étude de résultat à long terme ; l'autre, une femme, est vivante depuis deux ans, mais plusieurs reprises évolutives ont confirmé là aussi le diagnostic.

Le stade 1 enfin est décédé quatre ans et demi après sa première visite au C.A.C. à la suite de plusieurs poussées évolutives avec localisations ganglionnaires médiastinales et hépato-splénique.

I. — REPARTITION SUIVANT LE SEXE

La répartition suivant le sexe nous a permis de constater une prédominance du sexe masculin. Cette prédominance est encore plus importante chez les malades jeunes, âgés de moins de 20 ans où nous avons, sur 7 cas, 6 garçons et seulement 1 fille.

Cette prédominance du sexe masculin a d'ailleurs été constatée par la plupart des auteurs [59, 20, 29, 24, 4, 36, 44].

Certains ont étudié plus particulièrement la différence de fréquence suivant le sexe chez l'enfant et ont noté également des chiffres qui correspondent à nos résultats. C'est ainsi que Pitcock

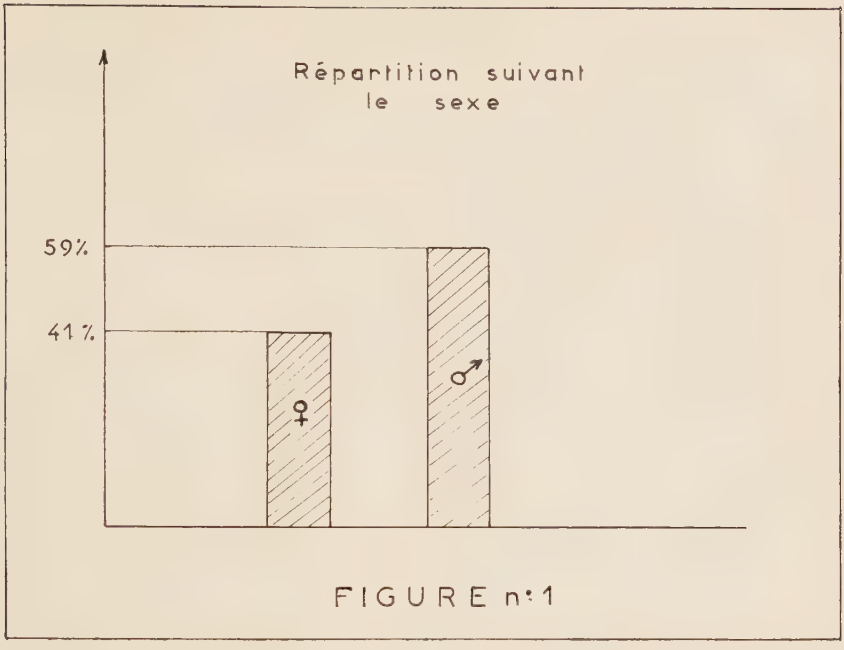
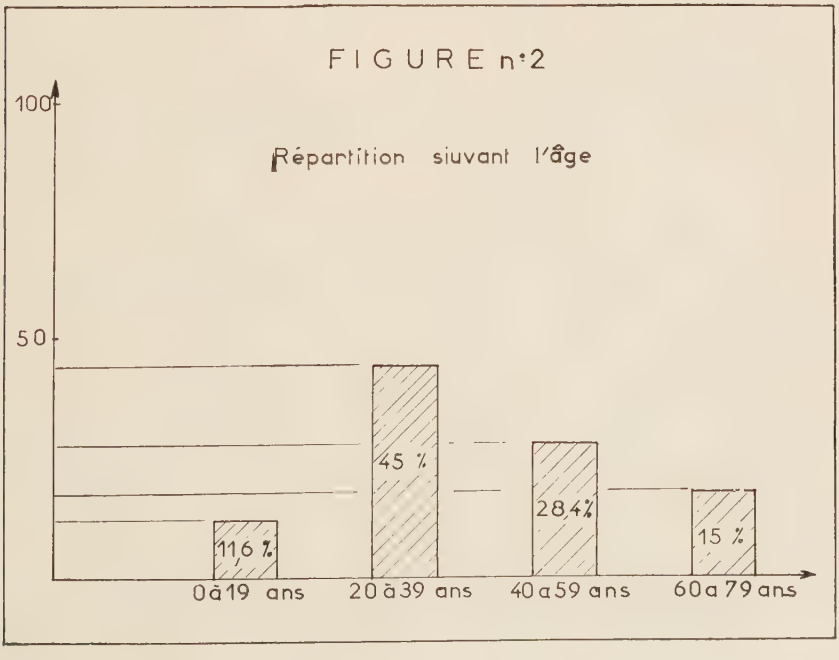


FIGURE n°1

FIGURE n°2



[59], sur 46 cas, a trouvé 35 enfants du sexe masculin et 11 du sexe féminin. CRAVER [20], sur 23 enfants de moins de 14 ans, trouvait 19 garçons pour 4 filles seulement.

II. — REPARTITION SUIVANT L'AGE

La répartition suivant l'âge montre une plus grande fréquence chez l'adulte jeune.

Si l'on classe les malades en quatre tranches d'âge allant, l'une de 0 à 19 ans, l'autre de 20 à 39 ans, l'autre de 40 à 59 ans et enfin de 60 à 79 ans, on obtient une prédominance très nette pour la tranche allant de 20 à 39 ans. 64 % des femmes étaient en période d'activité génitale.

CRAVER [20], dans un travail à propos de 496 malades, confirme cette répartition suivant l'âge.

La moyenne d'âge chez la femme était de 40 ans et 1 mois et chez l'homme de 36 ans et 9 mois.

Cette concordance entre la répartition de nos cas et celle concernant les grandes statistiques publiées nous permet de considérer que notre groupe est représentatif et que nous sommes autorisés à en tirer des conclusions valables.

III. — REPARTITION DE NOS MALADES SUIVANT LE STADE

Il nous a fallu d'abord définir les différents stades.

Nous avons repris la classification de V. PETERS [58] complétée par FULLER et FLETCHER [34]. Cette classification définissait ainsi les stades :

— *Stade 1* : atteinte d'un groupe ganglionnaire.

— *Stade 2* : atteinte de plusieurs groupes ganglionnaires, mais se localisant soit à la région sus-diaphragmatique, soit à la région sous-diaphragmatique.

— *Stade 3* : atteinte de plusieurs groupes ganglionnaires des régions à la fois sus et sous-diaphragmatiques.

Mais pour compléter la définition de l'état de nos malades, nous avons dû subdiviser nos cas en deux grands groupes, suivant la présence ou l'absence de signes généraux.

Tableau I : Répartition des cas par stade

STADE 1	STADE 2	STADE 3	T O T A L
16 (27 %)	26 (43 %)	18 (30 %)	60

Tableau II : Répartition suivant le sexe et le stade

SEXE	STADE 1	STADE 2	STADE 3	T O T A L
HOMMES	7 (20 %)	15 (43 %)	13 (37 %)	35
FEMMES	9 (36 %)	11 (44 %)	5 (20 %)	25
	16	26	18	60

Tableau III : Répartition suivant le stade et les signes généraux

SIGNES G.	STADE 1	STADE 2	STADE 3	T O T A L
A	13 (38 %)	15 (44 %)	6 (18 %)	34
B	3 (12 %)	11 (42 %)	12 (46 %)	26
	16	26	18	60

— *Groupe A :* sans signes généraux.

— *Groupe B :* avec signes généraux.

Nous avons considérer comme signes généraux, *la température* lorsqu'il s'agit d'un état fébrile ou subfébrile persistant plusieurs jours, *le prurit* qu'il soit généralisé ou localisé lorsqu'il dure plusieurs jours et ne cède pas aux antiprurigineux habituels, *l'anémie* lorsque le nombre de globules rouges par millimètre cube est inférieur à 3.500.000. Le rôle important de cette anémie a été souligné par de nombreux auteurs et en particulier par Cline et Berlin [19].

Le *Tableau II* montre la répartition de nos malades suivant le sexe et les différents stades, et le *Tableau III* la répartition suivant le stade et les signes généraux.

A la vue de ces tableaux, on note une prédominance des signes généraux dans les stades avancés. Ceci semble évident, mais le fait n'est pas toujours valable et c'est ainsi que sur 18 cas stade 3, on retrouve 6 cas, soit le tiers, ne présentant pas de signes généraux, ce qui veut dire que des malades présentant des localisations ganglionnaires sus et sous-diaphragmatiques dans un Hogdkin généralisé à tout le système ganglionnaire, ne présentaient ni fièvre, ni prurit, ni anémie.

Inversement, dans les stades 1, on trouve 6 malades sur 16 présentant des signes généraux. Il est assez curieux de constater que ces 6 malades sont tous des femmes.

Nous avons étudié également la moyenne d'âge suivant le stade, elle ne varie pas d'un stade à l'autre et se situe entre 36 et 38 ans. Ces moyennes d'âge ne sont pas modifiées suivant le sexe.

IV. — PREMIER SYMPTOME PRESENTE

1) Adénopathies :

Nous avons représenté les différentes atteintes ganglionnaires primitives sur la *figure 3.*

On retrouve donc :

— 19 adénopathies cervicales dont *12 cervicales gauches :*
— 9 adénopathies médiastinales ;
— 4 adénopathies axillaires ;
— 3 adénopathies inguinales ;
— 1 adénopathie épitrochléenne.

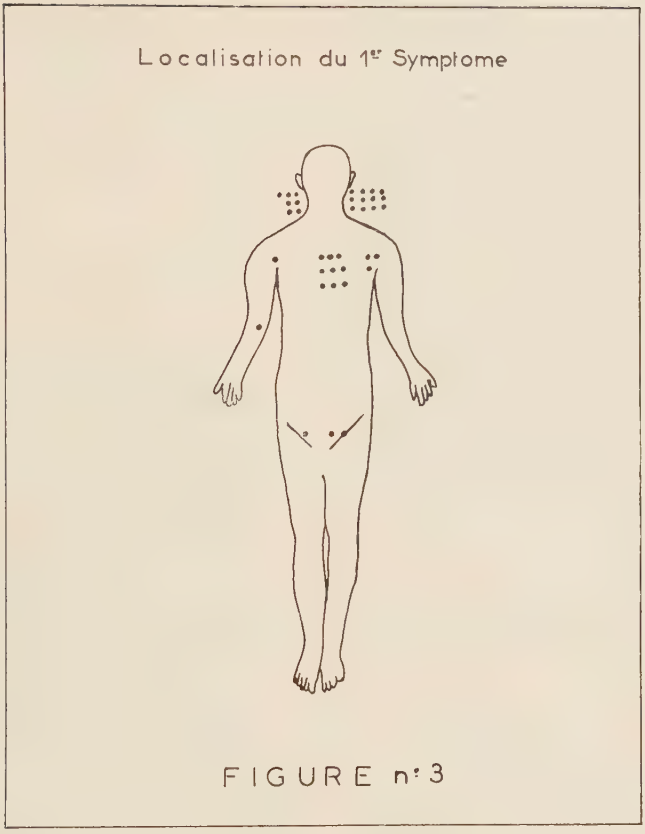


FIGURE n° 3

2) Manifestations extra-ganglionnaires :

Ce mode de début extra-ganglionnaire s'est présenté 12 fois, se traduisant :

a) Soit par des signes généraux :
- — prurit (3 fois);
- — température (6 fois);
- — anémie (1 fois).

b) Soit par une atteinte viscérale (1 fois).

c) Soit par un signe fonctionnel, dans le cas particulier : céphalée.

Le début classique [24, 36, 44] par une adénopathie cervicale est retrouvé le plus souvent dans notre groupe de malades. C'est ainsi que nous avons 19 malades sur 60 (32 %) ayant débuté par cette

localisation. Jackson et Parker [36] en comptaient 111 sur 213 malades (52 %).

Nous avons noté la prédominance, habituelle également, du côté gauche sur le côté droit : 12 cas à gauche pour 7 à droite.

Les autres localisations ganglionnaires sont retrouvées avec plus ou moins de fréquence, mais il nous paraît important d'insister ici d'une part sur les localisations médiastinales, d'autre part sur les modes de début d'allure extra-ganglionnaire.

Les localisations médiastinales sont dépistées grâce à la radiographie pulmonaire systématique. Nous les avons trouvées 9 fois en tout comme premier symptôme.

Il est à remarquer que le diagnostic de ces formes est souvent difficile, c'est le problème des tumeurs du médiastin et l'étude du contexte clinique et para-clinique est alors important. En cours d'évolution, il reste des problèmes de diagnostic difficiles entre des localisations broncho-pulmonaires de la maladie et une tuberculose d'autant plus que la possibilité d'un poumon radiothérapique peut compliquer le problème.

Les modes de début d'allure extra-ganglionnaire, en particulier ceux se révélant par des signes généraux, sont particulièrement intéressants car ils mettent en évidence le rôle capital de la lymphographie.

Nous faisons cet examen depuis 1962 [2, 3].

Sur 12 lymphographies pratiquées au C.A.C. dans les maladies de Hodgkin, nous avons mis en évidence 4 fois une atteinte des ganglions abdominaux. Pour un de nos malades, nous avons eu confirmation par autopsie de l'atteinte visible sur les clichés.

De nombreux auteurs soulignent l'importance de cet examen [53, 17, 16]. C'est ainsi que Marchal, J. Bernard, Picard et Arvay ont trouvé une atteinte ganglionnaire insoupçonnée dans 23 cas sur 45 lymphographies.

Parmi les formes de début extra-ganglionnaire, il faut souligner également l'importance des formes viscérales et neurologiques.

Nous avons eu un malade ayant débuté par une localisation gastrique. Ce cas est assez rare : c'est ainsi que Kuentz [44], dans une thèse consacrée à la maladie de Hodgkin, signale deux débuts par une localisation digestive sur 118 cas. Cependant, lorsqu'il y a une localisation gastrique, elle apparaît le plus souvent en cours d'évolution [60, 20, 57].

Une autre de nos malades a présenté comme premier symptôme des céphalées.

Figure I : Lymphographie. Cliché avant traitement. Adénopathies ilio-lombaires envahies

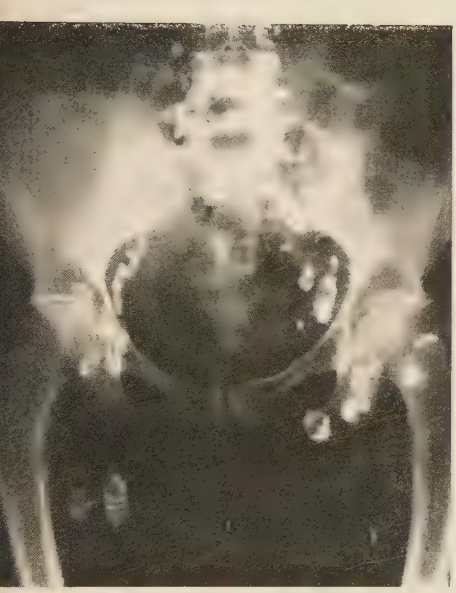
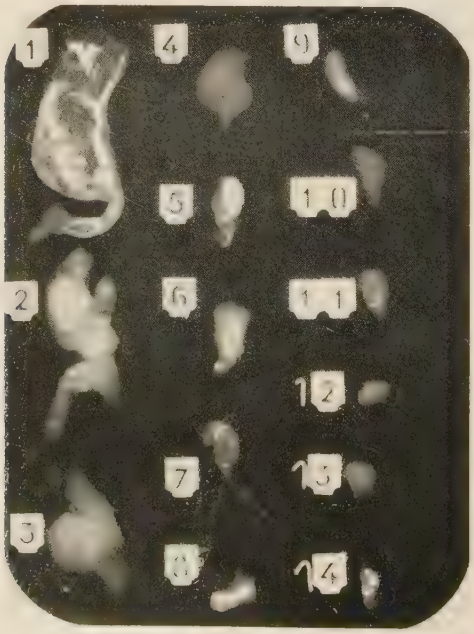


Figure II : Même malade à la fin du traitement radiothérapique

Figure III : Même malade un mois après la fin du traitement

Figures IV et *V :* Lymphographies : *clichés de face et de profil* montrant de nombreux ganglions d'allure pathologique

Figure VI : Après autopsie du malade, les différents ganglions examinés ont été examinés. Le laboratoire a confirmé les résultats radiologiques



Lascellec et Burston [46] citent le cas d'un malade présentant des céphalées également comme premier symptôme, il s'agissait d'une atteinte des nerfs crâniens par lésion de la dure-mère et de la base du crâne.

Les paraplégies sont également rares et elles apparaissent en cours d'évolution le plus souvent [45].

Il est certain que si des examens para-cliniques nous permettaient d'étudier plus finement la rate et le foie, organes qui sont assez souvent muets cliniquement, on trouverait également un envahissement par le processus hodgkinien. C'est ainsi que sur 82 malades autopsiés, Abbatucci et Beatty [1] ont trouvé 44 cas présentant des lésions hépatiques.

En l'absence de splénomégalie palpable, il peut être utile de préciser la taille de cet organe sur un scintigramme splénique pratiqué après marquage des hématies au chrome. Nous pratiquons cet examen depuis peu au C.A.C., avec le Docteur Robillard, et nous avons pu ainsi nous rendre compte de sa réelle valeur pratique. Par ailleurs, les tests de fonctionnement hépatique : transaminases sériques (S.G.P.T.), phosphatases alcalines, thymol, proconvertine, conjointement avec un scintigramme hépatique, peuvent permettre de déceler une atteinte du foie par le processus hodgkinien.

Il semble donc que lorsqu'un malade présente comme premier symptôme des signes généraux ou une localisation extra-ganglionnaire, la lymphographie et les autres examens para-cliniques peuvent permettre de déceler souvent une atteinte ganglionnaire ou hépato-splénique cliniquement inapparente.

Etant donné que tous les organes, sauf les séreuses articulaires, peuvent être envahis par les tissus granulomateux, de nombreuses autres localisations sont signalées dans la littérature, mais notre propos n'est pas de les citer toutes ici.

V. — EXAMEN HEMATOLOGIQUE

L'hématologie est une aide bien inconstante pour le diagnostic positif [19, 29, 38, 11 ,20, 36].

L'anémie est souvent peu marquée ; lorsqu'elle était importante : inférieure à 3.500.000, nous l'avons classée dans les signes généraux ; elle était alors souvent associée à un stade ganglionnaire avancé. Par contre, nous avons souvent noté la polynucléose classiquement

signalée ; il en est de même de l'augmentation de l'éosinophilie (supérieure à 3 %) qui est inconstante mais de valeur diagnostique importante.

La vitesse de sédimentation était presque constamment accélérée et nous avons noté surtout son intérêt pour l'étude de l'évolution de la maladie, d'une part lors d'un traitement, d'autre part lors de la surveillance du malade pendant les phases de rémission.

Nous attachons également une valeur importante au dosage de la fibrinémie.

VI. — ETATS PATHOLOGIQUES ET ETAT GRAVIDIQUE ASSOCIES

1° *Chez les hommes :* nous avons trouvé 3 fois des maladies allergiques et 2 fois la tuberculose pulmonaire.

2° *Chez les femmes :* 4 grossesses et une malade atteinte de tuberculose pulmonaire.

Nous verrons, lors de l'étude du pronostic, l'importance de certaines associations.

Notons quand même la fréquence de la tuberculose citée par tous les auteurs, dont Jackson et Parker [36] qui ont souligné les liaisons étroites qui existent entre cette maladie et la maladie de Hodgkin.

Nous avons constaté la grande fréquence de l'apparition de la maladie en hiver. C'est ainsi que parmi les cas où nous avons pu savoir la date approximative du début de la maladie, 25 fois nous avons retrouvé ce début en hiver, et seulement 5 fois en été.

Un article, publié ces dernières années en Grande-Bretagne et que nous n'avons malheureusement pas pu retrouver, signalait cette différence de fréquence suivant la saison.

VII. — REACTION TUBERCULINIQUE

Nous n'avons pas étudié et suivi ce test de façon assez systématique pour pouvoir apporter une contribution valable. Signalons seulement que, comme la plupart des auteurs, nous avons souvent trouvé des réactions tuberculines négatives et que nous leur attribuons une valeur diagnostique certaine.

VIII. — TEST A L'ALCOOL

Nous n'avons pas l'expérience de ce test qui est signalé par beaucoup d'auteurs comme très important mais exceptionnel [43, 5]. C'est ainsi que KASDORF [43], qui a recherché systématiquement ce test sur 55 malades, ne l'a trouvé que 6 fois.

LES CONDITIONS DE TRAITEMENT

Le traitement a été essentiellement radiothérapique puisque 58 malades sur 60 ont été soumis à des irradiations.

Ces irradiations ont été pratiquées soit avec un appareil de radiothérapie conventionnelle, soit par télécobalthérapie. Le *Tableau IV* nous montre la répartition des malades suivant le procédé d'irradiation utilisé. Il est à noter que les malades traités par télécobalt n'ont pu l'être que depuis 1959, date à laquelle le Thératron a été installé au C.A.C.

Tableau IV

SEXE	COBALT	200 Kv.	SANS RX
HOMMES	16	17	2
FEMMES	15	10	0
TOTAL :	31	27	2

I. — TECHNIQUE

Trois modalités ont été adoptées au C.A.C. Nous les appellerons techniques A, B et C.

— *Technique A :* irradiation du ou des territoires ganglionnaires atteints à l'exclusion de tout autre territoire.

— *Technique B :* irradiation des territoires ganglionnaires atteints et des territoires adjacents à titre prophylactique.

— *Technique C :* technique dite de Kaplan, que nous appliquons depuis peu. Cette technique comporte une irradiation systématique de tous les territoires ganglionnaires sus ou sous-diaphrag-

matiques en cas d'atteinte ganglionnaire à l'un de ces étages et des territoires sus et sous-diaphragmatiques en cas d'adénopathies éloignées les unes des autres et plus particulièrement séparées par le diaphragme.

Ces champs étendus posent le problème de la tolérance aux irradiations :

Tubiana [69] et collaborateurs ont étudié dans une communication toute récente la tolérance hématologique à ces irradiations, et les doses reçues par divers éléments particulièrement importants de l'organisme.

Ils ont noté pour les irradiations ne prenant qu'un côté du diaphragme, des leucopénies et des thrombopénies, mais ces troubles ne faisaient pas interrompre le traitement.

Pour les irradiations sus et sous-diaphragmatiques, le traitement était plus difficilement supporté, cependant le pourcentage d'incidents majeurs était très faible.

Par ailleurs, l'étude des doses reçues par les organes importants, protégés par des caches de plomb, a montré que ces doses, si elles n'étaient pas dangereuses, n'étaient pas pour cela négligeables. Ainsi, pour une dose de 4.000 rads/T, le poumon recevait au maximum 1.700 rads, la moelle cervicale 1.200 rads, les ovaires 1.000 rads.

Au niveau de la peau, la trace des champs d'irradiation est particulièrement nette avec même une épilation au niveau du cuir chevelu.

Cependant, l'ensemble de ces réactions, non seulement ne met pas en jeu le pronostic vital, mais permet une poursuite correcte du traitement sans interruption trop fréquente et trop longue.

Cette tolérance a été étudiée à propos du télécobalt et il est certain qu'avec la radiothérapie conventionnelle, les réactions cutanées et les doses reçues par les organes vitaux auraient été plus importantes et n'auraient pas permis une irradiation à dose tumorale suffisante.

Tableau V

	TECHNIQUE A	TECHNIQUE B	TECHNIQUE C
COBALT	18	10	3
200 Kv.	27	0	0

EVOLUTION DE LA TECHNIQUE D'IRRADIATION DES HODGKIN

Ex: GANGLION Axillaire Droit

A B C

Avec la radiothérapie conventionnelle, seule la technique A a été employée. Ce n'est que pour la télécobalthérapie que les trois techniques différentes ont été utilisées. Il est d'ailleurs à noter qu'elles suivent l'évolution générale dans la conception de la maladie de Hodgkin et, par conséquent, de son traitement, mais nous reviendrons sur ce problème dans l'étude de nos résultats.

II. — DOSE

1) Cobalt :

— *Technique A :* dose 4.000 r/Tumeur — 1.000 r par semaine.

— *Technique B :* dose territoire lésionnel : 4.000 r/Tumeur ; dose territoires adjacents : 3.000 r/Tumeur, — 1.000 r/Tumeur par semaine.

— *Technique C* (Kaplan) : dose 4.000 r/Tumeur sur tous les tertoires irradiés en quatre semaines, soit 1.000 r/Tumeur par semaine. En fait, il est parfois difficile de maintenir ce rythme lorsque les irradiations sont sus et sous-diaphragmatiques.

2) 200 kV :

Seule la *Technique A* a été employée.
Dose moyenne :
— 3.500 r/Tumeur pour les adénopathies superficielles ;
— 3.000 r/Tumeur pour les adénopathies profondes ;
— 600 à 800 r/Tumeur par semaine.

III. — CHIMIOTHERAPIE

Tableau VI

	STADE 1	STADE 2	STADE 3
Nombre de malades ayant reçu de la chimiothérapie	4 sur 16	13 sur 26	7 sur 18

Elle a été utilisée chez 24 malades.

Elle a été prescrite 22 fois en association à la radiothérapie et seulement 2 fois sans radiothérapie.

Si la chimiothérapie a été utilisée surtout chez des malades aux stades 2 et 3, il est à noter cependant que 4 malades stade 1 ont été soumis à cette thérapeutique. Dans ces 4 cas, la chimiothérapie a été donnée à titre préventif et, le plus souvent, il s'agissait de Chloraminophène, médicament qui est dans l'ensemble bien toléré.

Prescriptions et doses :

Les différentes médications utilisées sont :

Des agents alkylants :

— Caryolysine à raison de 2 à 4 mg par kg par voie intra-veineuse en 1 ou 2 injections.
— Chloraminophène : 4 dragées de 25 mg par jour pendant quinze ou vingt jours.
— Endoxan : 100 à 200 mg par jour en intra-veineuse jusqu'à une dose de 6 à 8 grammes.

Des extraits de plantes :

—Thiocolciran : 10 à 20 mg par jour jusqu'à 0,5 à 1 gramme.
— Vincaleucoblastine : suivant la numération sanguine, 5 à 10 mg pendant plusieurs semaines.

Méthyl-hydrazine :

— 4 à 6 comprimés de 50 mg par jour jusqu'à un maximum de 8 à 9 grammes si possible.

Certains malades ont reçu successivement plusieurs de ces médications ; nous avons au total la répartition suivante :

— Méthyl-hydrazine	5
— Velbe	4
— Chloraminophène	13
— Endoxan	9
— Thiocolciran	3
— Caryolysine	2

Le Chloraminophène a été le plus prescrit sur l'ensemble de nos cas ; cependant, actuellement, nous utilisons essentiellement la Vincaleucoblastine et la Méthyl-hydrazine.

RESULTATS

Nous avons, dans un premier temps, étudié les résultats immédiats : régression des adénopathies, des signes généraux et durée de la première rémission.

Puis, dans une seconde partie, nous avons étudié les différents facteurs intervenant dans la survie et en particulier le rôle de la radiothérapie.

I. — REGRESSION DES ADENOPATHIES

Dans le *Tableau VII*, nous avons évalué la régression des adénopathies suivant qu'elle était complète (+), incomplète mais cependant importante (±) ou nulle (—) un à deux mois après la fin de la radiothérapie.

Tableau VII

STADES	+	±	-
Stade 1	15	0	1
Stade 2	21	5	0
Stade 3	8	9	1

D'après ce tableau, la régression des adénopathies dans les cas au stade 1 a été complète dans 15 cas sur 16, le seizième cas étant une malade ayant reçu une dose insuffisante : 2.000 r, cette malade étant sortie du service en cours de traitement, préférant suivre un traitement médicamenteux ailleurs.

Ce pourcentage de régression complète diminue lorsque le stade évolue ; ceci peut paraître logique, mais méritait confirmation si l'on considère qu'il s'agit de régression locale et non de survie.

On peut penser que la lymphogranulomatose est plus radiorésistante à un stade évolué, mais il semble que l'on puisse incriminer également les problèmes que posait une irradiation sur de très grands champs par la radiothérapie conventionnelle.

II. — REGRESSION DES SIGNES GENERAUX

Dans le *Tableau VIII*, nous avons étudié la régression des signes généraux que nous avons codifiée comme pour les ganglions.

Tableau VIII

STADES	+	±	-
Stade 1	1	1	1
Stade 2	8	2	1
Stade 3	2	3	7

Les conclusions sont semblables à celles que l'on a pu tirer pour les adénopathies. C'est-à-dire que pour les stades 1 et 2, la régression est très satisfaisante, alors que pour les stades 3, elle est peu importante.

Nous pensons pouvoir conclure ce paragraphe sur l'action immédiate très satisfaisante des irradiations sur les formes de Hodgkin non généralisées.

III. — DUREE DE LA PREMIERE REMISSION SUIVANT LE STADE

Là encore, les meilleurs résultats obtenus dans les formes localisées apparaissent nettement. En effet, les rémissions sont souvent de longue durée chez les malades au stade 1. On ne trouve à ce stade que 4 malades sur 16 ayant récidivé avant un an, alors que 7 de ces 16 malades ont eu une rémission supérieure à trois ans.

Ce résultat est particulièrement intéressant lorsqu'on considère qu'il s'agit de la première rémission sans aucun symptôme.

Par contre, nous trouvons des durées de rémission très peu importantes en ce qui concerne les stades évolués, 6 inférieures à un mois : et nous verrons, en étudiant la survie, la relation de cette dernière avec la durée de la première rémission.

Tableau IX

STADES	NOMBRE	0	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	5 ans
Stade 1	16	1	0	1	2	4	2	2	4
Stade 2	26	3	2	6	7	5	0	1	2
Stade 3	15	6	2	3	1	3	0	0	0
TOTAL :	57	10	4	10	10	12	2	3	6

IV. — RESULTATS A LONG TERME
SURVIE

La deuxième partie de nos résultats comporte l'étude de la survie en fonction de divers facteurs : sexe, âge, stade, délai premier symptôme-traitement, mode de traitement, technique et dose.

Nous voyons, sur la *figure 4*, que 50 % de nos malades sont vivants à deux ans et 30 % à cinq ans, soit 1 malade sur 3.

Cette survie concerne l'évolution de la maladie après la prise en charge au C.A.C. et ne tient pas compte de l'évolution antérieure.

1) Survie selon le sexe :

Les deux courbes de survie chez la femme et chez l'homme sont comparables. Nous ne retrouvons donc pas la notion maintenant classique du meilleur pronostic chez la femme [23, 1, 17, 20, 21, 29, 58]. C'est ainsi que CRAVER, étudiant les survies à cinq ans sur 475 malades du Memorial Hospital, trouvait 20,3 % chez les hommes et 27,8 % chez les femmes.

2) Survie selon le stade :

Les trois courbes représentant chacune le pourcentage de malades vivants en fonction du temps pour chacun des stades permettent de tirer plusieurs conclusions :

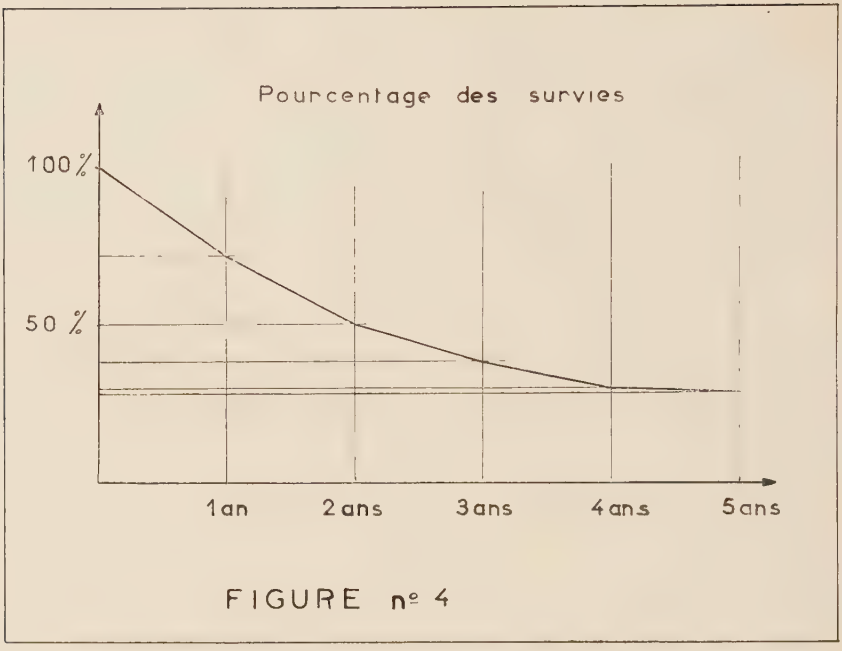


FIGURE nº 4

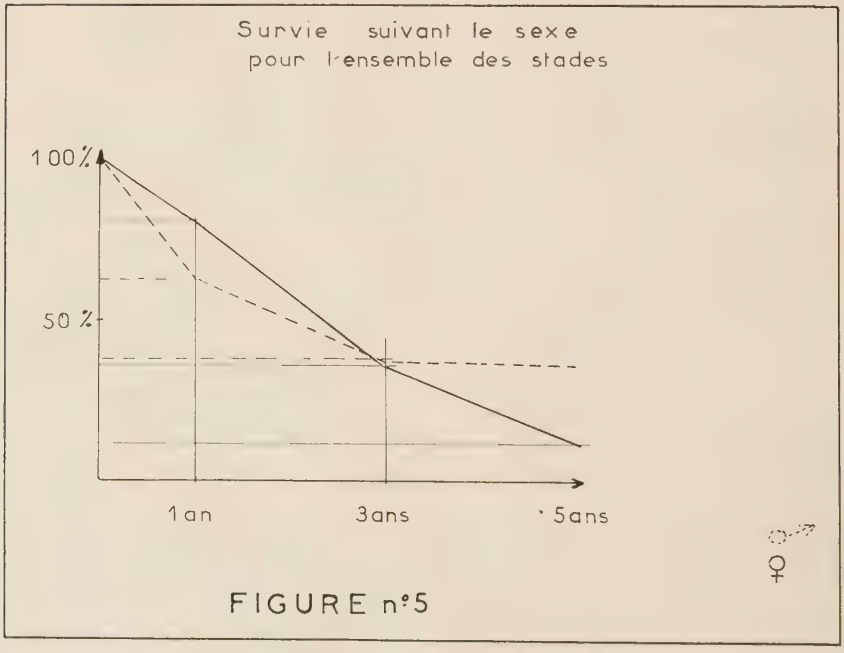


FIGURE nº5

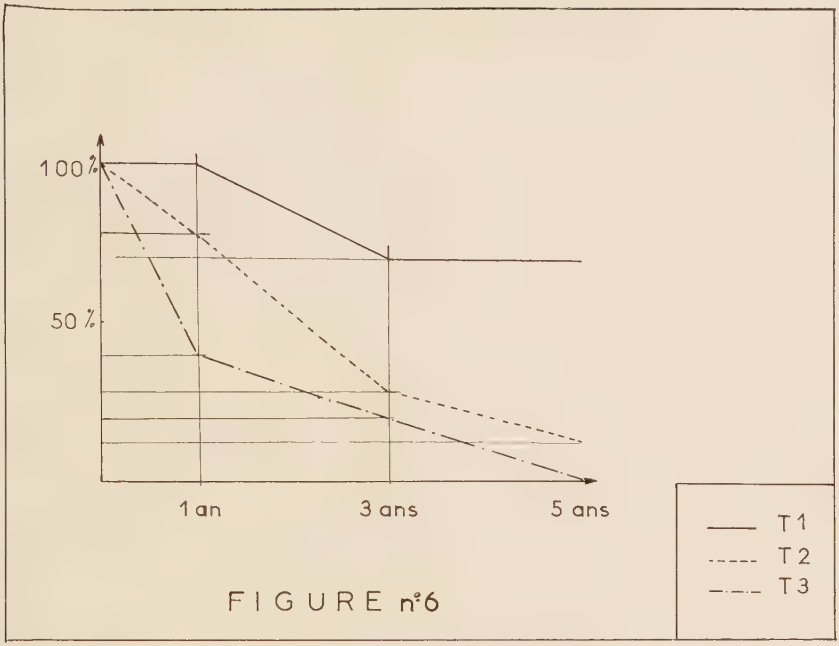


FIGURE n°6

La première, évidente, c'est que le pourcentage de malades vivants est d'autant plus important qu'il s'agit d'un stade moins évolué.

Dans le stade 1, le pronostic est relativement bon puisque près de 70 % de nos malades ayant un recul de plus de cinq ans sont vivants.

La seconde conclusion est que les stades 2 comme les stades 3 ont un pronostic beaucoup plus défavorable.

Il semble que les malades au stade 2 présentent le plus souvent déjà une granulomatose généralisée, même si cette généralisation est assez discrète cliniquement et peut-être certains examens complémentaires, comme la lymphographie, permettraient-ils de mieux apprécier le degré d'évolution de certaines granulomatoses baptisées stade 2 actuellement. Les mêmes constatations ont été faites par Pitcock [59] chez l'enfant.

Il paraissait intéressant de savoir l'influence des signes généraux sur le pronostic : il fallait évidemment comparer des malades présentant des lymphogranulomatoses au même stade. Après étude de l'évolution des stades 1, il apparaît que parmi les malades ayant survécu plus de cinq ans, aucun ne présentait de signes généraux au départ ; par contre, sur les 2 malades décédés, l'un présentait des signes généraux (décès dix-huit mois après la première consultation),

l'autre ne présentait pas de signes généraux, mais il s'agissait d'une malade âgée de quatre-vingts ans.

Nous pouvons donc penser que l'existence de signes généraux est un élément aggravant le pronostic, et ce d'autant plus que divers auteurs confirment ces résultats, en particulier CRAVER [21] et Vera PETERS [58]. Cette dernière retrouve, parmi les survies à dix ans, 60 % des malades sans signes généraux et seulement 6 % des malades avec signes généraux au premier examen.

3) Survie suivant l'âge :

Tableau X : Ensemble des survies à trois ans

	20 ans	20 à 50 ans	50 ans
VIVANTS	3	9	2
DECEDES	1	12	8
% DE VIVANTS	75 %	66,66 %	20 %

Nous avons constaté, comme le montre le *Tableau X*, un meilleur pronostic chez les malades âgés de moins de cinquante ans que chez ceux âgés de plus de cinquante ans. Ce résultat concorde très exactement avec les notions habituelles signalées par divers auteurs [20, 29, 58].

Si l'on considère le résultat de nos malades âgés de vingt ans : 3 vivants pour 1 décédé à trois ans, le pronostic ne semble pas plus mauvais que pour les autres tranches d'âge. C'est ainsi que PITCOCK [59], à propos d'une étude de 46 cas de maladie de Hodgkin chez l'enfant, conclut qu'elle n'est pas uniformément et rapidement fatale, et que le pronostic ne doit pas être pessimiste d'emblée.

4) Survie suivant le délai avant traitement :

Nous nous sommes bornés à étudier les survies à deux ans pour avoir un effectif suffisant ; nous avons dû éliminer un certain nombre de malades pour lesquels nous ne connaissions pas le délai premier symptôme-traitement. En fin de compte, nous avons pu grouper 33 malades en fonction de quatre tranches de délai allant de zéro à douze mois.

Malgré la faiblesse de notre effectif, il semble ressortir un certain nombre de points.

Tout d'abord, la moitié environ des malades attend souvent un long délai avant de consulter. Après vérification, il semble que ce long délai vienne de ce que la maladie évolue très lentement dans certains cas. Cette hypothèse est confirmée par le fait que l'on trouve 6 stades 1 parmi les malades venus consulter un an après le début de la maladie.

Tableau XI

	0 à 3 mois				3 à 6 mois				6 à 12 mois				12 mois			
	T1	T2	T3	TOT.	T1	T2	T3	TOT.	T1	T2	T3	TOT.	T1	T2	T3	TOT.
VIVANTS	3	2	2	7	2	3	0	5	0	0	0	0	5	2	0	7
DECEDES	0	3	4	7	0	1	0	1	0	1	1	2		1	3	6
% DE VIVANTS	50 %				84 %				46,5 %							

D'autre part, le délai avant traitement ne semble pas influencer considérablement le pronostic. C'est ainsi que parmi les 14 malades ayant consulté avant trois mois, on trouve 3 T1, 5 T2 et 6 T3, et parmi les 15 malades ayant consulté après six mois, on trouve 6 T1, 6 T2 et 3 T3. La survie est équivalente dans ces deux groupes, ce qui peut indiquer que les cas vus tôt comprennent des formes à évolutivité rapide. Cependant, il ne faudrait pas en déduire que le diagnostic précoce est inutile. Les formes vues entre trois et six mois ont un pronostic nettement meilleur (un seul décédé sur 6 à deux ans, soit 84 % de survie).

Nous avions fait des constatations analogues à propos du pronostic du cancer du col de l'utérus, et Denoix a beaucoup insisté sur la discordance qui existe souvent entre la précocité du diagnostic et un bon pronostic.

Le génie évolutif variable de la maladie, en dehors de toutes considérations thérapeutiques, a été étudié. Nous avons retenu en particulier les « formes aiguës et poussées aiguës de la maladie de Hodgkin » par Fauvet et Piépart [32], et l'étude des lymphogranulomatoses « bénignes » par Dawson et Harrison [26].

Dans l'étude des lymphogranulomatoses aiguës, Fauvet distingue les formes aiguës d'emblée, les formes aiguës secondairement ou aiguës après traitement, et les auteurs ont retenu dans ces formes

le rôle prépondérant de la négativation de la cuti et de la leucopénie inférieure à 2.000. Cette leucopénie se caractérisant par sa polynucléose et son absence de réactions aux traitements habituels.

Dawson et Harrison, par contre, ont pu réunir 44 cas de maladie de Hodgkin identifiés par la présence de cellules de Sternberg sur les biopsies ganglionnaires et qu'ils ont considérées comme bénignes, car elles ne se manifestaient que par des adénopathies. On a pu arguer que ces tumeurs bénignes représentaient 15 % des maladies de Hodgkin. Ceci est à rapprocher des types histologiques de gravité différente de la classification de Jackson et Parker [36], et plus particulièrement du pronostic favorable du paragranulome hodgkinien qui représente 10 % des maladies de Hodgkin.

5) Survie suivant la durée de la première rémission :

Survie à trois ans :

Nous avons 35 malades ayant un recul de trois ans au moins :

Tableau XII

	DUREE DE LA 1ère REMISSION							
	INFERIEURE à 1 an				SUPERIEURE OU EGALE à 1 an			
	T1	T2	T3	TOTAL	T1	T2	T3	TOTAL
VIVANTS	0	0	0	0	7	4	2	13
DECEDES	2	8	8	18	1	2	1	4
TOTAL :	2	8	8	18	8	6	3	17

Les 18 malades ayant eu une durée de première rémission inférieure à un an sont tous décédés, quel que soit leur stade initial.

Par contre, 13 malades sur 17 sont en vie après trois ans lorsque la durée de la première rémission a été supérieure ou égale à un an, et ceci est vrai même pour des stades initialement évolués.

La durée de la première rémission est donc un indice de premier ordre pour le pronostic.

Nos résultats sont en accord avec les travaux de Croizat et coll. qui estiment que si la durée de première rémission est supérieure à deux ans, le malade a une chance sur deux de vivre à cinq ans.

V. — ROLE DES FACTEURS INTERCURRENTS

1) Les maladies allergiques :

Trois malades ont présenté, au cours de leur évolution, du prurit paraissant en rapport avec une dermatose allergique associée. Nous n'avons pas constaté une aggravation de l'évolution chez ces malades.

De nombreux auteurs signalent la richesse des manifestations cutanée dans le Hodgkin [36], et Justin Besançon et coll. [37] soulignent que des manifestations d'allergie furent retrouvées chez un grand nombre de leurs malades.

2) La tuberculose :

Jackson et Parker [36] ont souligné la fréquence de l'association de la tuberculose et du Hodgkin et soulèvent le problème toujours débattu du rôle du B.K. dans l'étiologie de cette maladie. Pour Jacob [37], la cellule de Sternberg serait due à la transformation néoplasique d'une cellule géante, type Langhans.

Nous avons constaté cette association chez 3 de nos malades et nous ne pouvons pas formuler une opinion sur sa fréquence. En ce qui concerne l'influence réciproque des deux maladies, on peut admettre avec la plupart des auteurs que la maladie de Hodgkin a une influence néfaste sur la tuberculose, d'une part en affaiblissant l'état général et les possibilités de défense de l'organisme et, d'autre part, à cause des thérapeutiques qui sont souvent contradictoires (radiothérapie, corticoïdes). Une de nos malades est décédée en cours de traitement de sa lymphogranulomatose par suite d'une septicémie tuberculeuse avec atteinte pulmonaire, rénale et méningée.

Inversement, la tuberculose paraît augmenter l'évolutivité de la maladie de Hodgkin elle-même, puisque parmi nos deux autres malades, au stade 2, l'un est décédé et l'autre est en récidive avant un an.

3) La grossesse :

Quatre de nos malades se sont trouvées enceintes pendant l'évolution de leur Hodgkin.

Sur ces 4 malades, 3 sont décédées, la quatrième présente un recul insuffisant, mais il s'agissait de stades assez évolués : stade 2 avec signes généraux, et stade 3. Nous ne pouvons en tirer des conclusions.

Cette question a été très étudiée par différents auteurs [5, 37, 61, 66, 58] et les conclusions d'ensemble sont que la grossesse a peu d'influence sur la maladie de Hodgkin, que rarement l'avortement thérapeutique est indiqué.

Par contre, elle pose quelques problèmes pour le traitement. En effet, les substances chimiques antinéoplasiques sont contre-indiquées et, en cas de radiothérapie, seuls pourront être traités évidemment les champs éloignés de l'utérus.

Il n'y aurait pas de danger de transmission de la maladie à l'enfant. Dans nos 4 cas, les enfants sont normalement constitués et bien portants.

VI. — RESULTATS EN FONCTION DU TRAITEMENT

Pour étudier la valeur de la radiothérapie dans nos cas, nous avons analysé les résultats (survies, rémissions) en fonction de la qualité du rayonnement employé (200 kV ou cobalt) et des modalités techniques d'application.

1) Etude comparative cobalt - 200 kV :

Nous ne disposons du cobalt que depuis 1960, aussi pour avoir un nombre de cas suffisant comparativement avec le 200 kV, nous avons dû nous borner à étudier des survies de deux ans.

Tableau XIII

	200 KV				COBALT			
	T1	T2	T3	TOTAL	T1	T2	T3	TOTAL
VIVANTS	7	4	2	13	3	5	2	10
DECEDES	2	5	6	13	0	4	3	7
% DE VIVANTS	77,8 %	44,5 %	25 %	50 %	100 %	50 %	40 %	59 %

D'une façon générale, il semble que les résultats obtenus depuis l'utilisation du cobalt soient en légère amélioration. En effet, sur

l'ensemble des stades, on note une survie de deux ans de 50 % avec le 200 kV, et de 59 % avec le cobalt ; mais le nombre de cas est trop faible pour avoir une valeur statistique significative.

Par contre, lorsqu'on considère les T3 seuls, on note qu'il y a 40 % de malades vivants à deux ans parmi ceux traités par cobalt, alors qu'il n'y en a que 25 % parmi ceux traités par radiothérapie conventionnelle. Là encore, les chiffres sont faibles. Cependant ils confirment l'opinion de beaucoup de radiothérapeutes : le cobalt étant mieux supporté que les rayons X, il est plus facile de faire un traitement sur un grand nombre de champs à une dose suffisante. Et cette plus grande facilité à faire le traitement radical explique probablement les meilleurs résultats obtenus dans les T3.

2) Rôle de la technique utilisée :

Dans un premier temps, nous avons étudié l'importance de la technique sur la durée de la rémission.

Parmi les 26 malades traités au cobalt ayant un recul suffisant, nous pouvons distinguer deux groupes selon la technique utilisée :

— technique A : champ limité au territoire ganglionnaire atteint ;

— technique B : champs englobant les territoires adjacents.

Tableau XIV

DUREE DE LA REMISSION		TECHNIQUE A	TECHNIQUE B
< 1 AN	T1	1	0
	T2	7	2
	T3	3	1
	TOTAL	11	3
> 1 AN	T1	3	2
	T2	2	3
	T3	2	0
	TOTAL	7	5

Donc, avec la technique A, 11 malades sur 18 (61 %) ont eu une récidive, alors que seulement 3 malades sur 8 (37 %) traités avec la technique B ont eu une récidive avant un an.

Il apparaît donc que les récidives précoces sont plus fréquentes avec la technique A qu'avec la technique B.

Nous avons étudié également le nombre de rechutes précoce ou tardive dans le territoire irradié en fonction de la dose et en dehors du territoire irradié. Le *Tableau XV* résume nos résultats.

Tableau XV

	DOSE	STADE	NOMBRE DE RECHUTES		% DE RECHUTES
TERRITOIRE IRRADIE	> 3.000 r	T1	0	3	11,6 %
		T2	2		
		T3	1		
	< 3.000 r	T1	2	7	26,8 %
		T2	3		
		T3	2		
TERRITOIRE NON IRRADIE		T1	3	16	61,6 %
		T2	9		
		T3	4		

Ce tableau permet de tirer des déductions, d'une part sur la technique, d'autre part sur la dose.

Du point de vue technique : le fait que 61,6 % des malades récidivent en territoire non irradié donne à penser logiquement qu'un traitement qui aurait couvert un plus grand nombre de territoires ganglionnaires tel que le conçoit la technique B et C, et en particulier cette dernière, pourrait éviter ces récidives, mais à condition de faire une dose tumeur suffisante. En effet, sur 10 cas ayant récidivé en territoire irradié, 7 ont eu une dose inférieure à 3.000 r. On est en droit de penser qu'une dose de 3.500 r minimum est nécessaire au niveau des territoires atteints.

Nos résultats, quoique modestes, confirment cependant les conceptions actuelles de la radiothérapie de la maladie de Hodgkin, dont KAPLAN a bien précisé les grandes lignes.

KAPLAN, comme de nombreux auteurs actuellement, pense que la maladie de Hodgkin n'est pas un processus granulomateux à départ multicentrique et disséminé, mais au contraire un néoplasme d'origine unicentrique s'étendant secondairement de proche en proche aux autres structures lymphoïdes. Ce n'est qu'ensuite qu'elle se généralise aux viscères et à la moelle osseuse. Jusqu'à ce stade de généralisation, le traitement doit être entrepris dans une intention curative, c'est-à-dire par champs débordants et à dose suffisante.

Les bons résultats obtenus par irradiation localisée dans les formes limitées peuvent s'expliquer, selon KAPLAN, par la bénignité relative de certaines formes et ne peuvent servir d'argument en faveur de l'emploi de champs limités.

Cette évolution, qui est partie de la technique à champ lésionnel unique pour aboutir à la technique à grands champs de KAPLAN, a d'ailleurs été très progressive.

En Suisse, GILBERT avait prôné il y a longtemps l'utilisation de grands champs.

Plusieurs auteurs américains ont pensé également que le traitement des territoires adjacents s'imposait.

Vera PETERS [58] note à propos de 291 cas, une amélioration nette du pronostic grâce à un traitement prophylactique des champs adjacents. FULLER et FLETCHER [34] obtiennent des résultats meilleurs également par ces techniques. C'est ainsi qu'ils préconisent un traitement prophylactique sur les aires ganglionnaires sus-claviculaires pour une atteinte des ganglions médiastinaux et axillaires, ou *vice versa* un champ médiastinal prophylactique pour un ganglion sus-claviculaire.

Cependant certains auteurs, tels Alan SHEER [64] pensent qu'il est inutile d'irradier les territoires adjacents à titre prophylactique. D'après l'étude de 55 stades 1, il conclut que dans un tiers des cas seulement cette récidive se fait dans des territoires adjacents, et dans deux tiers des cas dans des territoires plus lointains.

Mais les grands champs préconisés par KAPLAN peuvent prévenir non seulement les récidives situées dans les territoires adjacents, mais encore certaines autres plus lointaines.

D'autres auteurs ont préconisé des volumes cibles très importants, thoracique complet ou sous-diaphragmatique, comprenant à la fois les aires ganglionnaires et les viscères pouvant être atteints. En France, BERTOJO [13], au Val-de-Grâce, utilisait cette technique mais avec un appareillage de 200 kV ne permettant pas de donner des doses très importantes (environ 2.000 r en six semaines).

Par contre, Ferdinand SALZMAN [63], travaillant à 2 meV, a pu atteindre des doses de l'ordre de 3.500 r à 4.000 r sur des volumes également importants, et a souligné les résultats intéressants de cette technique.

3) Rôle de la chimiothérapie :

La chimiothérapie a été utilisée à de nombreuses reprises comme nous l'avons détaillé dans un chapitre précédent. Mais l'apparition successive des médicaments a un rythme assez rapide depuis quelques années, et le nombre restreint de nos malades n'a pas permis de faire entrer leur prescription dans un cadre assez strict nous permettant de faire actuellement un bilan véritable.

Nous avons pu noter cependant, à la lecture des dossiers, l'action palliative valable de ces agents antinéoplasiques [6, 12, 22, 33, 42, 54]. Actuellement, nous utilisons plus particulièrement deux grandes familles de produits, les alcaloïdes de la pervenche, et les méthyl-hydrazines. Et nous avons adopté l'attitude des thérapeutes de l'Institut Gustave-Roussy qui conseille « la méthylhydrazine comme première chiomithérapie, réservant en raison de sa remarquable facilité de maniement et de sa très bonne tolérance, le Velbé pour les longs traitements d'entretien » [6].

De toute façon, nous réservons la chimiothérapie aux cas généralisés ne pouvant être traités par radiothérapie à dose efficace, ou à certains cas assez rares de localisations hodgkiniennes radio-résistantes ; il est à signaler, en effet, qu'il ne semble pas exister de résistance croisée entre la radiothérapie et certaines chimiothérapies, la méthyl-hydrazine en particulier.

CONCLUSION

La maladie de Hodgkin subit actuellement un regain d'actualité et fait l'objet d'un très grand nombre de travaux pour deux raisons essentielles :

— La première, c'est l'enrichissement incontestable apporté à la connaissance de la maladie par un examen complémentaire nouveau : la lymphographie. Grâce à cet examen, peuvent être reconnues précocement des extensions ganglionnaires profondes jusqu'alors sous-estimées, ce qui conduisait à de grossières erreurs dans le classement par stade de la maladie, et par voie de conséquence dans la thérapeutique.

Notre expérience de la lymphographie, bien que ne portant que sur une douzaine de cas de maladie de Hodgkin, confirme entièrement cette façon de voir, et désormais nous considérerions comme une faute grave que de traiter un malade sans contrôle lymphographique.

— La deuxième, c'est le changement d'optique dans les possibilités thérapeutiques de la maladie de Hodgkin. Considérée jusqu'ici comme régulièrement mortelle à plus ou moins longue échéance selon le génie évolutif de chaque cas, l'analyse des résultats publiés à long et très long terme (25 et 30 ans) autorise un optimisme fondé : 70 % des formes locales ou loco-régionales sans signes généraux, peuvent être guéries (le test de guérison étant le parallèlisme entre la courbe de mortalité du groupe de malades traités et d'un échantillon comparable d'une population dite normale). Cependant, cette guérison ne peut être obtenue que par radiothérapie et dans des conditions techniques très rigoureuses : irradiation des territoires ganglionnaires atteints et des territoires adjacents à dose suffisante (au moins 3.000 rads/T en trois à quatre semaines).

Notre expérience confirme cette conception ; en effet, parmi nos 60 malades, 61,6 % des rechutes sont apparues en territoires non irradiés, et 26,8 % en territoires irradiés mais à dose insuffisante, inférieure à 3.000 rads/T.

En outre, les formes ganglionnaires étendues sus et sous-diaphragmatiques reconnues désormais par la lymphographie sont peut-être aussi justiciables d'un traitement à visée radicale. C'est possible grâce au Cobalt car les grands champs nécessaires peuvent être correctement supportés par les malades. KAPLAN s'est fait le défenseur de cette attitude thérapeutique plus optimiste et ses résultats à court terme soutiennent fortement son opinion.

Pour notre part, si nous avons constaté de meilleurs résultats pour l'ensemble des stades depuis l'utilisation du Cobalt, nous avons noté surtout une amélioration plus sensible des résultats dans les stades 3 où 40 % des malades traités par télécobalt sont vivants à deux ans, alors qu'il n'y en a que 25 % parmi ceux traités par radiothérapie conventionnelle. Il semble que la meilleure tolérance aux irradiations du Cobalt permettant de faire des doses suffisantes malgré le grand nombre de territoires irradiés soit le principal facteur de l'amélioration de ces résultats.

Restent deux points controversés auxquels on ne pourra répondre que par un travail systématique et prolongé :

— Dans les formes apparemment localisées avec lymphographies considérées comme normales, doit-on irradier systématiquement l'ensemble des territoires sus et sous-diaphragmatiques puisqu'on sait que cela est possible grâce au Cobalt ? KAPLAN pense qu'une nouvelle amélioration des résultats peut en être espérée.

— Quel est le rôle de la chimiothérapie ? Dans les formes localisées et loco-régionales elles est contre-indiquée par la plupart des auteurs hématologistes et cancérologues comme seule modalité thérapeutique. Elle pourrait par contre présenter de l'intérêt comme traitement d'entretien, après radiothérapie, dans la mesure où nous disposons d'une chimiothérapie peu toxique et bien supportée. Dans les formes avec généralisation viscérales ou présence de cellules de Sternberg dans la moëlle osseuse, la chimiothérapie semble être souvent un bon moyen palliatif, la radiothérapie n'étant plus indiquée que pour agir sur une localisation particulièrement volumineuse ou gênante ou persistant après chimiothérapie.

Quoiqu'il en soit, nous voulons pour conclure insister de nouveau sur l'indication exclusive de la Radiothérapie dans les formes localisées de la maladie de Hodgkin.

Cette indication est confirmée par la grande majorité des cancérologues, radiologistes ou hématologistes qui s'intéressent à la lymphogranulomatose maligne ; et une confirmation éclatante en a été

donnée lors d'un récent symposium international qui s'est tenu à Paris sous l'impulsion du Professeur TUBIANA et du Professeur Jean BERNARD.

Tous les auteurs ont insisté sur la nécessité d'un bilan clinique et paraclinique complet comprenant nécessairement une lymphographie ; ils ont proposé une classification que nous donnons en addendum, et en se basant sur les résultats à long terme avec des reculs allant jusqu'à 25 et 30 ans, ont conclu à l'indication absolue de la radiothérapie à dose suffisante et débordant suffisamment les lésions dans les formes localisées.

Si l'on peut désormais parler de guérison de la Maladie de Hodgkin, cela ne peut être dans l'état actuel des choses que grâce à l'application bien conduite de la Radiothérapie.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse
DESGREZ

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

PROPOSITION POUR UNE CLASSIFICATION DE LA MALADIE DE HODGKIN

Classification proposée par :
MM. Jean Bernard - Chiappa - Denoix - H.S. Kaplan
Laugier - R.J. Lukes - Mathé - Nézéloff
Mme Véra Peters - Ratti - Tubiana

(16 février 1965)

• Extension clinique (N)

— *N I* (*formes localisées*) : une seule région lymphatique envahie.

— *N II* (*formes régionales*) qui se subdivise en :

— *N II-1 :* envahissement de deux régions lymphatiques contiguës, du même côté du diaphragme.

— *N II-2 :* deux régions lymphatiques non contiguës, situées du même côté du diaphragme; plusieurs régions lymphatiques situées du même côté du diaphragme.

— *N III* (*formes généralisées*) : envahissement des territoires lymphatiques situés de part et d'autre du diaphragme (la rate peut être considérée comme un territoire lymphatique pour les besoins de cette classification).

— *N IV* (*formes disséminées*) : en plus de l'envahissement lymphatique, atteinte viscérale (foie, poumons, os, etc.), que celle-ci soit ou non associée à une atteinte lymphatique.

• Signes généraux

Le chiffre indiquant l'extension ganglionnaire est suivi d'une lettre indiquant l'existence ou l'absence de signes généraux :

(A : absence de signes généraux) ;

(B : présence de signes généraux).

Seront considérés comme signes généraux :

a) *La fièvre :* température supérieure à 38° pendant une semaine, sans aucune cause apparente. Si la température n'a pas été prise, la présence de sueurs nocturnes intenses (obligeant le malade à se changer) peut être considérée comme un équivalent de la fièvre.

En cas d'absence de fièvre et de sueurs nocturnes, l'association de deux symptômes pourra également justifier l'inscription du malade dans la catégorie B :

b) Un amaigrissement supérieur à 10 % du poids du corps;

c) Un prurit généralisé, sans cause dermatologique.

• Signes biologiques

En plus des classifications précédentes, fondées sur l'extension ganglionnaire et l'existence de signes généraux, il a été proposé d'associer dans le futur un troisième symbole correspondant aux signes biologiques, notamment à l'existence ou l'absence de réactions immunologiques.

Ce troisième mode de classification doit être mis à l'étude, mais aucune décision ne peut être prise immédiatement.

Ont été retenus comme pouvant faire partie de ces signes biologiques : une lymphopénie (nombre de lymphocytes inférieur à 1.000), la vitesse de sédimentation, les réactions cutanées immunologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abbatucci (J.S.) et Beatty (E.C.). — Atteinte hépatique dans la maladie de Hodgkin. (*Bulletin du Cancer,* 1953, t. XI, n° 3, pp. 371-382.)

2. Abbatucci (J.S.) et Viallaneix (J.P.). — Intérêt de la lymphographie en cancérologie. (*Revues Médicales Normandes,* 1963, 507-517.)

3. Abbatucci (J.S.) et Viallaneix (J.P.). — Intérêt du lipiodol radio-actif pour la lymphographie et l'étude de la circulation lymphatique. (*Journal de Radiologie et d'Electrologie,* 1964, t. 45, n° 5, pp. 289-290.)

4. Ackerman and Regato. — Cancer, diagnosis, treatment and prognosis. (Saint-Louis, The C.V. Mosby Company, 1954.)

5. Albahary (C.). — Maladies de Hodgkin et boissons alcoolisées. (*La Presse Médicale,* 29 décembre 1956, 64, n° 96, pp. 2259-2260.)

6. Amiel (J.L.). — Les chimiothérapies de la maladie de Hodgkin. (*La Vie Médicale,* novembre 1964, n° 45, pp. 1694-1708.)

7. Amiel (J.L.). — Le traitement de la maladie de Hodgkin. (*La Vie Médicale,* novembre 1964, n° 45, pp. 1665-1670.)

8. Ariel (I.M.). — The use of radioactive isotopes in the treatment of lymphomas. (*American Journal of Roentgenology,* 1963, vol. 90, n° 2, pp. 311-323.)

9. Arzua (Zulaica), Toledo (J.D.) et Otaduy (C. de). — Sarcome de Hodgkin à localisation gastrique. (*Revista Clinica Espagnola,* Madrid, 15 août 1959, 74, 3, pp. 139-214 ; — analysé dans *La Semaine des Hôpitaux,* janvier 1960, vol. I, n° 1, p. 56.)

10. Bataini (J.) et Ennuyer (A.). — Les paraplégies hodgkiniennes. (*Annales de Radiologie,* 1958, vol. I, n° 5-6, pp. 333-354.)

11. Bellesia (L.), Lusvarghi (E.), Pasquinelli (G.) — La velocità di sedimentazione dei globuli bianchi nel linfo e reticulosarcoma e nel linfogranuloma maligno. (*Minerva Medica,* 1958, vol. XLIX, n° 57-58, pp. 2856-2861.)

12. Bernard (J.), Jacquillat (C.), Boiron (M.), Weil (M.) et Soto (R.). — Traitement de la maladie de Hodgkin par la Vincaleucoblastine. A propos de 85 observations. (*Presse Médicale,* 1964, n° 25, pp. 1471-1476.)

13. Bertojo (H.), Weber (A.) et Fournier (H.). — La part de la radiothérapie régionale « à grand volume » dans le traitement de la maladie de Hodgkin. (*Journal de Radiologie*, 1964, t. 45, n° 6-7, pp. 356-358.)

14. Bichel (J.). — Gynaecomastia in Hodgkins disease. (*Medical Bulletin*, 1957, vol. 4, n° 5, pp. 157-158.)

15. Bismuth (V.), Bernageaud (J.), Desprez-Curely (J.P.) et Bourdon (R.). — La place de la lymphographie dans les indications thérapeutiques de la maladie de Hodgkin. (*Journal de Radiologie*, 1964, t. 45, n° 6-7, pp. 346-350.)

16. Brocq (P.) et Sluczewski (A.). — Sur un cas de maladie de Hodgkin traité avec succès par l'hormone mâle associée aux acides aminés. (*Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1949, extraits des n° 23 et 24, p. 461.)

17. Chiappa (S.), Galli (G.) and Severini (A.). — Lymphadenography with radioactive contrast medium in retroperitoneal localization of malignant lymphogranuloma. (*American Journal of Roentgenology*, 1964, vol. 92, n° 1, pp. 134-147.)

18. Clément (R.), Amalric (R.), Santamaria (F.), Laval (P.), Spitalier (J.M.) et Outin (J.). — Contribution à l'étude de la place de la radiothérapie dans le traitement de la maladie de Hodgkin. (*Journal de Radiologie*, 1964, t. 45, n° 6-7, pp. 350-354.)

19. Cline (M.J.) and Berlin (N.I.). — Anemia in Hodgkin's disease. (*Cancer*, 1963, vol. 16, n° 4, pp. 526-532.)

20. Craver (L.F.). — Hodgkin's disease. (*Tice's Practice of Medicine*, vol. V, pp. 107-152.)

21. Craver (L.F.). — Malignant lymphomas and leukemias.

22. Croizat (P.) et Lacoste. — Essai de l'actinomycine C dans le traitement des adénopathies malignes. (*Presse Médicale*, 1955, 63, n° 81, p. 1681.)

23. Croizat (P.), Ponthus (P.), Papillon (J.), Revol (L.), Dargent (M.), Pinet (F.), Kuentz (M.) et Lenoble (E.). — Le pronostic de la maladie de Hodgkin. (*Presse Médicale*, 1958, n° 50, pp. 1135-1138.)

24. Croizat, Revol (L.), Papillon (J.), Pinet (F.), Kuentz (M.) et Lenoble (E.). — La maladie de Hodgkin. (*Le Concours Médical*, 1957, n° 19, pp. 2303-2310.)

25. Cook (J.C.), Krabbenhoft (K.L.) and Leucutia. — Combined radiation and nitrogen mustard therapy in Hodgkin's disease as compared with radiation therapy alone. (*American Journal of Roentgenology*, 1959, vol. 82, n° 4, pp. 651-657.)

26. Dawson (P.J.) et Harrison (C.V.). — A clinicopatological study of benign Hodgkin's disease. (*Journal of Clinical Pathology*, 1961, 14, 3, pp. 219-231.)

27. Decroix (G.). — Les manifestations respiratoires de la maladie de Hodgkin. (*La Vie Médicale*, novembre 1964, 45, pp. 1607-1622.)

28. Delorme (M.A.). — La granulomatose maligne chez l'enfant. (*Thèse*, Lyon, 1958.)

29. Devois et Decker (R.). — Quelques facteurs pronostiques tirés de l'étude de 182 cas de Hodgkin. (*Journal de Radiologie et d'Electrologie*, 1953, t. 34, n° 9-10, pp. 701-702.)

30. Duhamel (G.). — Le diagnostic biologique de la maladie de Hodgkin. (*La Vie Médicale*, novembre 1964, 45, pp. 1659-1660.)

31. Ennuyer (A.), Cailleret (M.) et Hélary (J.). — Les localisations pulmonaires de la lymphogranulomatose maligne. (*Semaine des Hôpitaux, Annales de Radiologie*, 1958, 1, 9-10, pp. 635-658.)

32. Fauvet (J.) et Piépart (A.). — Les formes aiguës et poussées aiguës de la maladie de Hodgkin. (*Journal de Radiologie et d'Electrologie*, 1953, t. 34, n° 9-10, pp. 699-700.)

33. Frost (J.W.) et coll. — Expérimentation clinique de la Vincaleucoblastine dans la maladie de Hodgkin et certains états malins. (*Ann. Intern. Méd.*, juin 1962, 56, 854.)

34. Fuller (L.M.) and Fletcher (G.H.). — The radiotherapeutic management of the lymphomatous diseases. (*American Journal of Roentgenology*, 1962, vol. 88, n° 5, pp. 909-923.)

35. Groden and Dunnigan (M.G.). — Steroid therapy in lymphoid tumours. (*The British Journal of Cancer*, 1964, vol. 17, p. 579.)

36. Jackson and Parker. — Hodgkin's disease and allied disorders. (Oxford University Press, 1947.)

37. Jacob (P.). — Une nouvelle théorie pathogénique de la maladie de Hodgkin. (*Revue Médicale de Nancy*, décembre 1948.)

38. Justin-Besançon, Lamotte-Barillon (S.) et Debray (J.). — Réflexions sur le diagnostic et le traitement de la maladie de Hodgkin. A propos de l'étude de 110 malades. (*La Semaine des Hôpitaux*, décembre 1952, n° 95, pp. 3855-3871.)

39. Kaplan (H.S.). — The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. (*Radiology*, avril 1962, vol. 78, n° 4, pp. 553-561.)

40. Kaplan (H.S.). — Un défi à la radiothérapie : les lymphomes malins. (*Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, 1964, t. 4, n° 1, pp. 1-4.)

41. Kaplan (H.S.) et Laugier (A.). — Vers un traitement radical des hématosarcomes. (*Journal de Radiologie et d'Electrologie*, juin-juillet 1964, t. 45, n° 6-7.)

42. Karnofsky (D.A.), Miller (D.G.) and Phillips (R.F.). — Role of chemotherapy of early Hodgkin's disease. (*The American Journal of Roentgenology*, novembre 1963, vol. XC, n° 5, pp. 968-977.)

43. Kasdorf (H.), Navarro (A.) et Muxi (F.). — Le syndrome d'intolérance à l'alcool dans la maladie de Hodgkin. (*Bulletin du Cancer*, 1963, t. 50, n° 3, pp. 447-454.)

44. Kuentz (M.). — Etude clinique et thérapeutique de la granulomatose maligne. A propos de 170 observations. (*Thèse*, Lyon, 1955.)

45. Labauge (R.) et Castan (P.). — Les manifestations neurologiques de la maladie de Hodgkin. (*La Vie Médicale*, novembre 1964, 45, pp. 1649-1654.)

46. Lascellec (R.G.) et Burston (J.). — Hodgkin's disease. Disease pressenting with symptoms of cranial nerve involvement. (*Arch. Neurol.*, 1962, 7, pp. 359-364.)

47. Laugier (A.) et Juillard (G.). — Renouveau de la radiothérapie de la maladie de Hodgkin. (*La Vie Médicale*, novembre 1964, 45, pp. 1673-1682.)

48. Lehmann (P.). — L'avenir des hodgkiniens irradiés à doses massives. (*Journal de Radiologie et d'Electrologie*, 1953, t. 34, n° 9-10, pp. 702-708.)

49. Leménager (J.) et Moulin (M.). — Le poumon des hémopathies, des réticuloses et des dysprotéinémies. (*Gazette Médicale de France*, 2 octobre 1963.)

50. Louyot (P.) et Petit (J.). — La cortisone et l'A.C.T.H. dans le traitement de la maladie de Hodgkin. (*Gazette des Hôpitaux*, septembre 1955, n° 27, pp. 817-819.)

51. Lukes (R.J.). — Relationship of histologic features to clinical stages in Hodgkin's disease. (*American Journal of Roentgenology*, novembre 1963, vol. 90, n° 5, pp. 944-955.)

52. Marchal (G.), Perles (Mme S.), Ferkatis (A.) et Gool (V.). — Les migrations sanguines des cellules de Sternberg dans la maladie de Hodgkin (leuco-concentration). (*La Semaine des Hôpitaux*, 38e année, 1962, n° 9/2, pp. 568-571.)

53. Marchal (G.), Bernard (J.), Arvay (N.), Bilski-Pasquier (G.), Picard (J.D.), Mathé (G.) et Brulé (G.). — La lymphographie dans la maladie de Hodgkin (étude de 45 cas). (*Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, janvier-février 1962, vol. 2, n° 1, pp. 4-26.)

54. Mathé (G.), Schweisguth (O.), Schneider (M.), Amiel (J.L.), Cattan (A.), Schwarzenberg (L.), Brulé (G.) et Smadja (R.). — Valeur de la Vincaleucoblastine dans le traitement de la maladie de Hodgkin et d'autres hématosarcomes et leucémies. (*La Semaine des Hôpitaux*, mai 1964, n° 5, pp. 320-324.)

55. Minet (P.). — Grossesse et lymphogranulomatose maligne. Etude de 7 cas d'association. (*La Presse Médicale*, 1961, 69, n° 37, pp. 1617-1618.)

56. Papillon (J.), Croizat (P.), Revol (L.), Chassard (J.L.), Minet (P.), Contamin (A.) et Picard (D.). — Etude du pronostic de la maladie de Hodgkin d'après une statistique de 154 observations suivies plus de cinq ans dans le même service. (*Journal de Radiologie et d'Electrologie*, 1964, t. 45, n° 6-7, p .355.)

57. Pasquier (J.). — Les manifestations digestives des maladies de Hodgkin. (*La Vie Médicale*, novembre 1964, 45, pp. 1639-1645.)

58. Peters (V.) and Middlemiss (K.C.H.). — A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. (*American Journal of Roentgenology*, 1958, vol. 79, n° 1, pp. 114-121.)

59. Pitcock (J.A.), Bauer (W.C.) and McGavran (M.H.). — Hodgkin's disease in children. A clinicopathological study of 46 cases. (*Cancer*, septembre-octobre 1959, vol. 12, n° 5, pp. 1043-1051.)

60. Potez (G.), Samson (M.), Fournier (C.), Dessauve (J.) et Préterre (P.). — Deux observations de maladie de Hodgkin gastro-intestinale. (*Les Revues Médicales Normandes*, pp. 33-47.)

61. Revol (L.), Viala (J.), Pelet (J.) et Croizat (P.). — Maladie de Hodgkin, lymphosarcome, réticulosarcome et grossesse. (*Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, 1962, vol. 2, n° 2, pp. 311-325.)

62. Roos (D.) and Videbaek (A.). — Prognosis in Hodgkin's disease. (*Danish Medical Bulletin*, septembre 1959, vol. 6, n° 6, pp. 177-182.)

63. Salzman (F.A.), Smedal (M.I.), Wright (K.A.) and Trump (J.G.). — Two Mev. wide field irradiation of lymphoma. Twelve year experience. (*American Journal of Roentgenology*, novembre 1963, vol. 90, n° 5, pp. 939-943.)

64. Scheer (A.C.). — The course of stage I malignant lymphomas following local treatment. (*American Journal of Roentgenology*, novembre 1963, vol. 90, n° 5, pp. 939-943.)

65. Scott (R.M.) and Brizel (H.E.). — Time-Dose relationships in Hodgkin's disease. (*Radiology*, juin 1964, vol. 82, n° 6, pp. 1043-1049.)

66. Smith (R.B.W.), Sheehy (T.W.) and Rothberg (H.). — Hodgkin's disease and pregnancy. (*A.M.A. Archives of Internal Medicine*, novembre 1958, vol. 102, pp. 777-789.)

67. Stolberg (H.O.), Patt (N.L.), Ewen (M.), Warwick (O.H.) and Brown (T.C.). — Hodgkin's disease of the lung. Roentgenologic-pathologic correlation. (*American Journal of Roentgenology*, 1964, vol. 92, n° 1, pp. 96-115.)

68. Tapie (J.), Pinel, Delaude, André (J.) et Bourdin (M.). — Localisations et complications mammaires de la lymphogranulomatose maligne. Contribution à l'étude des formes pseudo-cancéreuses de la maladie de Hodgkin-Sternberg. (*La Presse Médicale*, 27 septembre 1961, 69, n° 40, pp. 1705-1708.)

69. Tubiana (M.), Rambert (P.), Laugier (A.), Lalanne (C.M.) et Dutreix (A.). Les irradiations segmentaires. Dosimétrie et réactions immédiates. (*Symposium sur la Radiothérapie de la Maladie de Hodgkin*, Paris, 15 février 1965.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris XIV^e^